

11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy Sorrento, Italien, 7.–9. April 2010

INTERAKTIONEN: BEGLEITMEDIKATION

Case report von S. Bonora

Ein 48-jähriger Patient nimmt innerhalb von 2 Wochen 25 kg zu. Der Blutdruck ist erhöht, der morgendliche Cortison-Spiegel liegt bei 0,3 µg/ml und der ACTH-Wert bei < 5 pmol/l. Er erhält Lopinavir/Ritonavir (LPV/r), Tenofovir/Lamivudin (TDF/3TC), neben Salmeterol, Tiotropium, Valsartan, Hydrochlorothiazid, Fluticason Aerosol und Olanzapin. Eine Literaturrecherche ergibt einen Hinweis: Bei 18 Gesunden, die Ritonavir 100 mg BID über 7 Tage und Fluticason 200 mg intranasal einnahmen, erhöhten sich die Fluticason-Spiegel 350-fach. Mit Austausch von Fluticason auf ein niedrig dosiertes Budesonid verschwanden die Cushing Symptome. Da es Fallberichte über das Auftreten von Cushing-Symptomen auch unter Budesonid mit CYP-3A4 Inhibitor wie Itraconazol und Clarithromycin gibt, ist eine niedrige Startdosis von Budesonid unter einem CYP-3A4 Inhibitor sinnvoll. Ob Beclomethason einen Vorteil besitzt, ist nicht belegt. Interaktionen werden mit dieser Substanz deutlich seltener beschrieben.^[1]

Interaktionen: Pflanzenextrakte

Molto J. wies mit einer Fallvorstellung darauf hin, dass Pflanzenextrakte klinisch relevante Interaktionen auslösen können. Eine Patientin nahm neben der HIV-Therapie aus Tenofovir/Lamivudin (TDF/3TC), Etravirin (ETR), Darunavir/Ritonavir (DRV/r) und Raltegravir (RAL) zusätzlich noch Sojaextrakt, Spirulina, Malvenblüten- und Ezianwurzelextrakt und Mariendistelkapseln ein. Die Viruslast sank mit dieser Kombination nie unter die Nachweisgrenze. Das TDM zeigte niedrige RAL-Spiegel. Die Patientin bestätigte aber, die Medikamente regelmäßig eingenommen zu haben. Eine Literaturrecherche ergab Hinweise darauf, dass Inhaltsstoffe der Mariendistel theoretisch den Abbau von RAL über die Glucuronyltransferase induzieren können. Diese Kombination sollte deshalb vermieden werden bis mehr Daten vorliegen. Molto J. berichtete nach dem Absetzen der Mariendistelkapseln von einem virologischen Erfolg. Weiter wies er darauf hin, dass auch Johanniskraut sowie theoretisch Knoblauch, Ginseng

und Ginkgo in hohen Dosen den Abbau anti-retroviraler Substanzen beschleunigen und die Wirksamkeit der ART gefährden können.^[2,3]

NEWS: RALTEGRAVIR

Raltegravir (RAL) mit Pravastatin kombinierbar

Van Luin et al. untersuchten die Kombination von RAL 400 mg BID und Pravastatin 40 mg QD an 24 gesunden Probanden. Nach 4 Tagen wurde bei Patienten unter dieser Kombination der gleiche mittlere LDL-Abfall gefunden wie bei Patienten mit Pravastatin allein. Die Pravastatin-Spiegel sanken minimal um 4 %. Bei RAL sank die C_{min} um 41 % und AUC stieg um 13 %. Da PK/PD-Daten aus Phase II/III Studien darauf hindeuten, dass die AUC und nicht C_{min} als pharmakokinetischer Parameter für die Wirksamkeit von RAL maßgeblich ist, ist die Kombination ohne Dosisanpassung möglich.^[4]

Raltegravir Spiegelmessungen sinnvoll?

Wie erwähnt, korreliert die virologische Antwort auf RAL nicht mit der C_{min} , sondern mit der AUC. Da eine 12h PK Messung in der klinischen Praxis zu aufwendig ist, wird nach alternativen Bestimmungsmethoden gesucht. Burger D. et al. werteten die RAL-Konzentrationen und die AUC von 47 gesunden Probanden aus, die RAL 400 mg BID erhielten. Die C_{min} korrelierte nicht mit AUC_{0-12h} . Ein guter Einzelmesszeitpunkt war C_{2h} . Noch besser aber korrelierte die AUC_{0-3h} mit der AUC_{0-12h} . Hierfür wurden in den 3 Stunden Spiegelmessungen vorgenommen. Diese Ergebnisse sind an weiteren Patientenkollektiven zu prüfen.^[5]

HIV-THERAPIE UND NIERE

Einfluss des Alters auf die Nierenfunktion bei Patienten mit Tenofovir

Goeddel et al. gingen in dieser Studie der Frage nach, ob die Abnahme der Nierenfunktion im Alter die PK-Parameter von Tenofovir (TDF) ändert und vermehrt Nebenwirkungen hervorruft. Die Arbeitsgruppe analysierte retrospektiv an 1031 Patienten mittels statisti-



Sorrento, Italien (Foto: R. Petry)

scher Modelle, wie stark das Alter die Wirkung von TDF auf die *geschätzte glomeruläre Filtrationsrate* (eGFR) beeinflusst. Die eGFR Werte wurden mittels der MDMR-Formel berechnet.

Die mittlere eGFR lag bei einem Durchschnittsalter von 43 Jahren zur Baseline bei 112,7 ml/min (Nierenschädigung < 90 ml/min). Die eGFR reduzierte sich rechnerisch um 0,016 ml/min pro Tag TDF-Einnahme. Auch das Alter beeinflusste die eGFR: Für jedes weitere Lebensjahr nahm die eGFR um 0,638 ml/min ab. Patienten > 50 Jahre hatten eine durchschnittlich 16 ml/min geringere eGFR als Patienten < 50 Jahre. Nach der multivariaten Analyse reduzierte sich der Unterschied auf 4 ml/min.

Denn neben dem Alter hatten auch die Baseline-eGFR, nierenrelevante Begleiterkrankungen und die zusätzliche Einnahme von Protease-Inhibitoren einen potentiell negativen Einfluss auf die Nierenfunktion unter TDF. Der Autor empfiehlt daher, ältere Patienten unter TDF verstärkt zu beobachten.^[6]

Raltegravir dialysierbar?

Molto et al. analysierten bei 2 HIV-Patienten mit Anurie im Endstadium einer Niereninsuffizienz, inwieweit die Hämodialyse die RAL-Clearance beeinflusst. Die RAL-Konzentration wurde vor und nach einer 4-stündigen Dialyse gemessen. Die RAL-Konzentration lag bei den Patienten nach der Dialyse über 15 ng/ml. Da die Konzentration von RAL durch die Hämö-

dialyse nur geringfügig abnahm, schlussfolgerten die Autoren, dass keine Dosisanpassung notwendig ist.^[7]

HIV-THERAPIE UND DIE LEBER

Lopinavir/r bei Hepatitis Co-Infektion

Von Hentig N. et al. fanden bei 15 HIV-Patienten mit chronischer Hepatitis und normaler Leberfunktion (Child Pugh A) keine pharmakokinetischen Unterschiede von Lopinavir im Vergleich zu Kontrollen ohne Hepatitis (AUC 60.483 vs. 69.138 ng*12h/ml). Nur bei älteren Patienten (> 50 J.) wurden erhöhte LPV-Plasmaspiegel festgestellt.^[8]

Raltegravir/Darunavir bei eingeschränkter Leberfunktion

Die pharmakokinetischen Profile von Darunavir (DRV) und Raltegravir (RAL) wurden an 5 HIV/HCV positiven Patienten (3 Patienten mit einer Leberzirrhose) analysiert. 14 und 30 Tage nach Therapiestart wurden sowohl für RAL als auch für DRV erhöhte Spiegel gemessen (mittlere RAL-C_{trough} 637 vs. Kontrolle 221 ± 217 ng/ml und DRV-C_{trough} 8.519 vs. 3.236 ± 2.183 ng/ml). In der Subgruppen-Analyse wurden bei den Zirrhose-Patienten höhere Spiegel als bei den HCV-Patienten ohne Zirrhose gefunden (RAL-C_{trough}: 665 vs. 581 ng/ml; DRV-C_{trough}: 9.820 vs. 2.016 ng/ml). Aufgrund der erhöhten Spiegel sollten beide Substanzen mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eingesetzt werden. Größere Studien werden benötigt.^[9]

HIV-THERAPIE UND GEWICHT

Einflussfaktoren von Nevirapin

Schipani et al entwickelten ein mathematisches Modell, dass die Beziehungen zwischen der Nevirapin (NVP)-Konzentration, dem Körpergewicht und dem genetischen Polymorphismus am CYP-2B6 Enzym simuliert. Es wurden 406 NVP-Konzentrationen von 276 Patienten herangezogen. Die Simulation wurde mit den NVP-Dosen 200 mg BID und 400 mg QD sowie für 50, 70 und 90 kg Körpergewicht unter Berücksichtigung der genetischen CYP-2B6-

Variationen durchgeführt. Dabei war das Körpergewicht der einzige Faktor, der die NVP-Clearance signifikant beeinflusste. Sie erhöhte sich um 5 % pro 10 kg Gewichtszunahme. Patienten mit höherem Körpergewicht und 400 mg QD NVP waren einem erhöhten Risiko subtherapeutischer NVP-Spiegel ausgesetzt als Patienten mit NVP 200 mg BID. Allerdings kann das Risiko beim Langsam-Metabolisierer (Genotyps 516TT) ausgeglichen werden. In dieser Genotyp-Gruppe besaßen mehr als 95 % der Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 70 kg optimale NVP-Spiegel. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 90 kg sollte das NVP BID Regime angewendet werden, besonders, wenn sie Schnell-Metabolisierer (Genotyp 516GG) sind.^[10] Leider fehlen Daten zum Auftreten von Nebenwirkungen beim Langsammetabolisierer mit niedrigem Gewicht.

ALTERNATIVER BOOSTER

Cobicistat

Cobicistat ist ein neuer pharmakokinetischer Booster. Wie auch Ritonavir hemmt Cobicistat das Isoenzym CYP-3A4 und verstärkt dadurch die Wirkung von CYP-3A4-Substraten. Der Vorteil dieses Boosters gegenüber RTV soll die spezifischere Wirkung am Isoenzym CYP-3A4 sein. Es werden weniger Interaktionen erwartet, da er keine induktiven Effekte besitzt.^[10]

Mathias A. et al. verglichen den Boostereffekt von Cobicistat auf Darunavir (DRV) mit dem Standardbooster RTV. Es wurde DRV 800 mg mit Cobicistat 150 mg bzw. mit RTV 100 mg QD an 31 gesunden Probanden getestet. AUC und C_{max} von DRV lagen mit beiden Boostern im bioäquivalenten Rahmen. Nach 24 h lagen die DRV-Spiegel unter RTV unerwartet um 30,6 % höher im Vergleich zu Cobicistat. Zum Zeitpunkt C_{0h} waren sie aber wieder bioäquivalent und lagen > 37-fach oberhalb des EC50-Wertes für DRV.

In der Diskussion wurde die Effektivität von Cobicistat positiv bewertet. Cobicistat besitzt jedoch wie RTV gastrointestinale Nebenwirkungen und zeigte einen leichten Kreatininanstieg in der QUAD-Studie. Ob diese Effekte

klinisch relevant sind, muss sich in den nächsten Studien zeigen.^[11,12]

QD-Regime mit Maraviroc durch Boosterung in einem NRTI-freien Regime möglich?

Vourvahis M. et al. untersuchten, ob Maraviroc (MVC) 150 mg auch einmal täglich (QD) zusammen mit ATV/r 300/100 mg QD ausreichende Plasmaspiegel aufweist. Primäres Ziel dieser Studie ist es, die NRTIs bei ART-naiven Patienten einzusparen und ein QD Regime mit MVC zu ermöglichen. In Interaktionsstudien erhöhte ATV/r die MVC-AUC_{12h} bei gesunden Probanden um das 4,9-fache. In PK-Modellierungs-Studien zeigte sich, dass MVC QD unter einem starken CYP-3A4-Inhibitor wie ATV/r möglich ist. In der Sub-Studie ermittelten Vourvahis M. et al. bei 15 HIV-Patienten die PK von MVC 150 mg QD mit ATV/r 300/100 mg QD. Alle 15 Patienten erreichten die nötige MVC-C_{avg} ≥ 75 ng/mL, die für eine maximale antivirale Wirksamkeit gemäß der MERIT-Studie erforderlich ist. Auch lagen die MVC-Spiegel im gesamten Dosierungsintervall (24 h) oberhalb des *in-vivo* IC₅₀-Wertes für MVC (7,65 ng/ml). Die Sicherheit und Effektivität dieses Regimes wird noch geklärt.^[13]

Nüchtern sinken Atazanavir-Spiegel

An 12 HIV-positiven Patienten wurde der Einfluss vom Essen zur ATV/r 300/100 mg QD Einnahme untersucht. Ohne Essen sank die AUC, C_{max} und C_{trough} um 41 %, 32 % und 53 %. Bei einem Patienten fiel die C_{trough} sogar unter die minimale effektive Konzentration von 150 ng/ml. Aber kein Patient zeigte ein virologisches Versagen.^[14] ATV/r zum Essen einzunehmen, erscheint damit sinnvoll.

Herrn Dr. med. A. Stoehr wird für die fachliche Unterstützung gedankt.

L I T E R A T U R

[1] Bonora S. Clinical Case presentation. Vortrag 8.4.10.

[2] Molto J. Clinical Case presentation. Vortrag 8.4.10.

[3] Molto J. Patterns and correlates of the use of complementary and alternative medicine among HIV-infected patients. Abstract 31.

[4] Van Luin M. et al. Drug-drug interactions between raltegravir and pravastatin in healthy volunteers. Abstract 29.

[5] Burger D. et al. AUC-3h of Raltegravir is correlated to AUC 0-12h: a novel approach for therapeutic drug monitoring of Raltegravir. Abstract 41.

[6] Goeddel L. Impact of age on renal function in patients receiving Tenofovir. Abstract 38.

[7] Molto J. et al. Effect of hemodialysis on raltegravir clearance in HIV-infected patients with end stage renal disease. Abstract 7.

[8] von Hentig N. Hepatitis/HIV co-infection without hepatic impairment does not alter Lopinavir plasma concentrations in HIV-1 infected adults. Abstract 57.

[9] Tommasi C. et al. Raltegravir and darunavir plasma pharmacokinetic in HIV-1 infected patients with advanced liver disease. Abstract 10.

[10] Schipani A. A novel application of population pharmacokinetic analysis: simulating nevirapine dose ad-justment according to CYP2B6 516G>T polymorphism. Abstract 20.

[11] Mathias A. Metabolism and excretion in humans of the pharmacoenhancer GS-9350. Abstract 18.

[12] Mathias A. Relative bioavailability and pharmacokinetics of Darunavir when boosted with the pharmacoenhancer GS-9350 versus Ritonavir. Abstract 28.

[13] Vourvahis M. Pharmacokinetics of QD Maraviroc co-administered as part of a novel NRTI-sparing regimen with Atazanavir/Ritonavir in HIV treatment-naïve patients. Abstract 37.

[14] Giguere P et al. The effect of food on the pharmacokinetic of Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg daily in HIV-infected patients. Abstract 30.



Kontakt: Leonie Meemken, Pharmazeutin am ifi-Institut, E-Mail: meemken@ifi-infektiologie.de, Tel.: 0160 / 902 44 100

www.ifi-interaktions-hotline.de

Impressum: ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin, ifi Medizin GmbH
An der Asklepios Klinik St. Georg, Lohmühlenstr. 5, Haus K, 20099 Hamburg
Prof. Dr. A. Plettenberg, Dr. A. Stoehr · Amtsgericht Hamburg HRB 77735

Die angegebenen Informationen wurden nach bestem Wissen zusammengestellt. Das Wissen über die HIV-Therapie befindet sich sehr im Fluss. Für die Richtigkeit der Angaben wird keine Haftung übernommen.

Mit freundlicher Unterstützung durch

